

(3) 気管支ぜん息の動向等に関する調査研究

①気管支ぜん息患者の長期経過及び変動要因

バイオマーカーを含めたぜん息増悪因子の同定と層別化指導指針の策定 -多施設ぜん息コホートの検討から-

研究代表者：長 瀬 洋 之

【研究課題の概要・目的】

本調査研究は、既に確立している多施設ぜん息コホートにおけるバイオマーカーを含めた包括的な患者背景情報を活用し、組み入れ後の増悪情報を収集し、患者背景との関連を検討することで、増悪に関連する因子を同定しようとするものである。

多施設ぜん息コホートは、平成 24~26 年度の厚生労働科学研究費補助金事業において形成され (UMIN000013697)、18 歳以上の成人ぜん息患者 654 名から構成されている。本コホートでは、併存症、治療内容、コントロール状態、呼吸機能に加えて、ペリオスチンなどの気道炎症指標まで、網羅的に収集されている。主な研究成果として、重症例の患者背景には多様性があり、吸入ステロイド薬で治療中であっても、2 型炎症優位群と非優位群が存在することが明らかとなっている。本研究は、既に確立しているコホートの網羅的な基本情報を活用し、増悪情報を追加収集することで、増悪関連因子を同定しようとするものである。

増悪に関連する危険因子は、ガイドラインにも記載はあるが、我が国とは異なる背景を有する患者を対象とした報告が多い。本研究の特徴として、1) わが国の専門医による標準治療下での増悪症例について検討すること、2) 大規模データベース研究と異なり、実際に専門医に診療されている患者で構成されていること、3) 気道炎症指標を含めた包括的な情報を含めて検討すること、が挙げられる。そして、患者背景を層別化した指導指針を策定しようとする点が独創的である。また、最近の網羅的血清解析で、難治性喘息病態への関与が示唆された 2 分子についても、保存血清を用いて増悪予測因子たりうるか検証する。

最終的には、増悪寄与因子と対応する指導内容をまとめた冊子を作成し、環境再生保全機構のソフト 3 事業に寄与する資材として整備し、ぜん息患者の管理向上に貢献することを目指す。

1 研究従事者 (○印は研究リーダー、以降施設 50 音順)

- 長瀬 洋之 (帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学)
- 井上 博雅 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・呼吸器内科学)
- 中村 裕之 (金沢大学医薬保健研究域医学系 環境生態医学・公衆衛生学)
- 東田 有智 (近畿大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門)
- 岩永 賢司 (近畿大学医学部内科学講座呼吸器アレルギー内科部門)
- 相良 博典 (昭和大学医学部内科学講座 呼吸器アレルギー内科学)
- 田中 明彦 (昭和大学医学部内科学講座 呼吸器アレルギー内科学)
- 檜澤 伸之 (筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻呼吸病態医学分野)
- 増子 裕典 (筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻呼吸病態医学分野)
- 谷口 正実 (独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター)
- 鈴川 真穂 (独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器内科)
- 斎藤 純平 (福島県立医科大学附属病院呼吸器内科)

2 平成 29 年度の研究目的

- ・多施設ぜん息コホートにおける増悪状況の把握と増悪に関与する因子の検討

654 名からなる多施設ぜん息コホートは、厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業、気管支喘息に対する喘息死の予防や自己管理手法の普及に関する研究（平成 24~26 年度）において形成され(UMIN000013697)、臨床情報は、2010 年 3 月から 2014 年 4 月の間に収集されている。ベースラインの臨床情報として、患者背景、併存症、治療内容、コントロール状態、呼吸機能、気道炎症、アトピー素因などが、網羅的に収集されている。

まず平成 29 年度は、コホートに組み入れられた 654 名について、組み入れ 1 年後までの増悪情報と、入院または救急外来受診情報を追加収集し、増悪や、入院または救急外来受診の有無で 2 群に分類し、2 群間で上記の臨床情報を比較し、有意差を認める項目を抽出する。この結果を増悪関連因子として報告する。

3 平成 29 年度の研究対象及び方法

654 名からなる多施設ぜん息コホートのベースラインの臨床情報は、2010 年 3 月から 2014 年 4 月の間に収集されている。症例ごとに登録基準日が設定されており、その時点でのベースライン臨床情報として、患者背景（年齢、性別、BMI、喫煙歴、発症経過、発症年齢、罹患年数、家族歴、ペット飼育歴、病型（アトピー/非アトピー））、併存症（胃食道逆流症、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、COPD、NSAIDs 過敏症、精神疾患）、治療内容（治療ステップ、吸入/経口ステロイド量、気管支拡張薬、抗 IgE 抗体）、コントロール状態（ぜん息コントロールテスト、治療下での重症度）、呼吸機能（スパイロメトリー、強制オシレーション法）、気道炎症（呼気一酸化窒素濃度、末梢血好酸球数・比率、血清ペリオスチン値、血清 TGF- β 値）、アトピー素因（血清総 IgE 値、ハウスダスト・ヤケヒョウヒダニ・スギ特異的 IgE）などが既に収集されている。また、登録基準日におけるコントロール状態として、登録基準日前 1 年間の予定外/救急受診、全身ステロイド屯用、入院に関する情報も収集されている。アトピー型喘息は、花粉を除く吸入抗原で class 2 以上の陽性項目を認めた場合とした。併存症としては、胃食道逆流症は F scale で、アレルギー性鼻炎は SACRA 問診表を用いて調査した。

本研究では、平成 29 年度に、登録基準日から 1 年後までの増悪情報を追加収集する。増悪の定義は、3 日間以上の経口ステロイド内服（定期内服時は、維持量の 2 倍以上を 3 日間以上）、または 1 回以上の点滴静注を要した症状の悪化とする。その他、登録基準日から 1 年後までの、喘息での入院、救急外来受診、予定外受診についても調査する。

今回収集する組み入れ 1 年後までの増悪に関する情報を用いて、増悪の有無で 2 群に分類し、2 群間で上記のベースライン臨床情報を比較し、増悪と関連する因子を抽出する。さらに、入院または救急受診の有無の 2 群間でもベースライン臨床情報を比較する。2 群間の比較は、 t 検定またはカイ二乗検定で行い、有意差を認めた項目については、ロジスティック回帰分析で単変量解析を行う。さらに単変量解析で有意差を認めた項目から指標を選択し、多変量解析を行う。最終的に、増悪予測式と入院または救急受診予測式を作成する。

多施設ぜん息コホートとその後の前向き追跡についての研究は、主たる研究施設として帝京大学倫理委員会第 13-113 として既に承認され、各研究施設での倫理委員会でも承認されている。ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針、本臨床研究実施計画書を遵守して実施する。個人情報保護の配慮として、臨床情報は、データ収集施設により ID を

付与され、データ集積施設である帝京大学は、匿名化された情報のみを受け取る。インフォームド・コンセントは、書面による説明のうえで当研究に対する十分な理解をいただき、書面による承諾を得ている。本研究は介入試験ではないため、本研究に起因した有害事象は発生しないと考えられる。

4 平成 29 年度の研究成果

1. 増悪、入院、救急外来受診の発生率

既に形成されていたコホート 654 例中、630 例で登録基準日 1 年後までの増悪状況を把握できた。増悪の定義を満たした症例は 151 例であった（増悪率 24.0%）。また、登録基準日 1 年後までの入院・救急外来受診状況を 475 例について把握できた。入院または救急外来受診は 19 例で認められた（4.0%）。

全体の解析計画として、まず増悪の有無（表 1）、および入院または救急外来受診の有無（表 2）、で 2 群に分類し、群間を *t* 検定またはカイ 2 乗検定で比較した。次に、2 群間で有意差を認めた項目について、ロジスティック回帰分析で単変量解析を行い（表 3）、最後に抽出された項目で多変量解析を行った（表 4, 5）。

2-1. 臨床背景と増悪との関連

まず、増悪群と非増悪群の 2 群間で臨床背景を比較し（表 1）、続いて有意差を認めた項目についてロジスティック回帰分析で単変量解析を行った（表 3）。

1) 患者背景

女性（27.0%）の増悪率が男性（18.9%）より有意に増悪率が高かった（表 1）。また、増悪群では有意に発症年齢が若年で（35.8 vs 41.0 才）、罹患年数が長く（21.8 vs 17.2 年）、ロジスティック回帰分析での単変量解析でも、性別、発症年齢、罹患年数の増悪への有意な寄与を認めた（表 3）。年齢、BMI、喫煙歴、発症経過、家族歴、ペット飼育状況に有意差は認めなかった。

2) 併存症

アレルギー性鼻炎合併群では有意に増悪率が高く（26.7 vs 18.1%）、単変量解析でも、アレルギー性鼻炎の有意な増悪への寄与を認めた。アトピー性皮膚炎、胃食道逆流症、副鼻腔炎、COPD、NSAIDs 過敏症、精神疾患の有無で増悪率には有意差を認めなかった。

3) 治療

増悪群の治療ステップ（3.5 vs 2.8）、吸入ステロイド量（フルチカゾン相当 742.7 vs 491.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）は有意に高値であり、抗 IgE 抗体使用群（60.0 vs 22.8%）、経口ステロイド薬連用群（48.7 vs 22.4%）では有意に増悪率が高く、単変量解析でも、これらの因子は有意に増悪に寄与していた。

4) ぜん息コントロール状態

増悪群では、ぜん息コントロールテスト（ACT）スコア（20.6 vs 22.5 点）が有意に低く、登録基準日前 1 年間に、予定外受診 2 回/年以上（63.8 vs 20.8%）、救急外来受診 1 回/年以上（50.0 vs 22.3%）、経口ステロイド屯用 2 回/年以上（58.8 vs 17.6%）、入院 1 回/年以上（60.0 vs 22.5%）を認めた場合、増悪率が有意に高値であり、単変量解析でも、これらの因子は、増悪への有意な寄与を認めた。また、治療下での重症度にも有意差を認め、重症持続型の増悪率は 38.0%であった。

5) 呼吸機能検査

増悪群では、%FEV₁ (FEV₁/予測 FEV₁)が有意に低値であり (85.2 vs 91.1%)、単変量解析でも、有意な増悪への寄与を認めた。1 秒率 (FEV₁/FVC)には有意差を認めなかった。強制オシレーション法での、周波数依存性やリアクタンス指標は高値群で増悪率が高い傾向にあったが、有意差には至らなかった。

6) 気道炎症指標

増悪群では、血清ペリオスチン値は有意に低値であり (90.8 vs 102.5 pg/ml)、単変量解析でも、有意な寄与を認めた。病型 (アトピー型/非アトピー型)、呼気一酸化窒素濃度 (FeNO)、末梢血好酸球、血清 TGF- β 濃度、アトピー素因 (血清総 IgE 値, 特異的 IgE)には有意差を認めなかった。

表 1. 増悪と関連する因子の検討

	臨床背景因子	増悪あり (n=151)	増悪なし (n=479)	増悪率 (%)		増悪率 (%)		増悪率 (%)	p値
患者背景	年齢	57.5 ± 1.2	58.5 ± 0.7						0.0204
	性別			女性 (62.2%)	27.0	男性 (37.8%)	18.9		
	BMI	23.8 ± 0.3	23.3 ± 0.2						
	喫煙歴			Current (5.6%)	14.3	Ex (34.1%)	22.8	Never (60.3%)	25.5
	喫煙指数	151.9 ± 29.2	193.4 ± 16.4						
	発症経過			小児発症再燃 (11.4%)	23.6	小児発症持越 (11.4%)	27.8	成人発症 (77.1%)	23.5
	発症年齢	35.8 ± 1.6	41.0 ± 0.9						0.0037
	罹患年数	21.8 ± 1.2	17.2 ± 0.7						0.0013
	喘息家族歴 (両親)			あり (19.7%)	18.6	なし (80.3%)	25.3		
併存症	イヌ飼育			あり (15.9%)	24.0	なし (84.1%)	24.0		
	ネコ飼育			あり (10.6%)	16.4	なし (89.4%)	24.9		
	アトピー性皮膚炎			あり (11.5%)	16.4	なし (88.5%)	25.1		
	GERD			あり (34.1%)	24.7	なし (65.9%)	23.6		
	鼻炎			あり (68.4%)	26.7	なし (31.6%)	18.1		0.0189
	副鼻腔炎			あり (33.0%)	24.5	なし (67.0%)	23.7		
	COPD			あり (6.0%)	13.2	なし (94.0%)	24.7		
治療	NSAIDa過敏症			あり (7.5%)	19.2	なし (92.5%)	24.4		
	精神疾患			あり (6.0%)	23.7	なし (94.0%)	24.0		
	治療ステップ	3.5 ± 0.1	2.8 ± 0.0						<.0001
	吸入ステロイド量 (FP相当)	742.7 ± 25.7	491.5 ± 14.4						<.0001
コントロール 状態	抗IgE抗体使用			あり (3.2%)	60.0	なし (96.8%)	22.8		0.0001
	経口ステロイド連用			あり (5.9%)	48.7	なし (94.1%)	22.4		0.0003
	ACTスコア	20.6 ± 0.3	22.5 ± 0.2						<.0001
	予定外受診 2回/年以上			あり (7.5%)	63.8	なし (92.5%)	20.8		<.0001
	救急外来受診 1回/年以上			あり (6.0%)	50.0	なし (94.0%)	22.3		0.0001
呼吸機能	経口ステロイド屯用 2回/年以上			あり (15.4%)	58.8	なし (84.6%)	17.6		<.0001
	入院1回/年以上			あり (4.0%)	60.0	なし (96.0%)	22.5		<.0001
	治療下重症度			軽症間欠型 (4.4%)	7.1	軽症持続型 (17.1%)	4.6		
				中等症持続型 (34.9%)	18.2	重症持続型 (43.5%)	38.0		<.0001
病型 バイオマーカー	%FEV1	85.2 ± 1.7	91.1 ± 1.0						0.0035
	FEV1/FVC	72.9 ± 1.5	72.0 ± 0.8						
	ALX (平均)			H (32.2%)	25.6	M (34.3%)	25.1	L (33.5%)	21.3
	Fres (平均)			H (32.4%)	26.0	M (34.1%)	23.7	L (33.5%)	22.3
	R5-R20 (平均)			H (32.7%)	25.2	M (34.4%)	24.6	L (32.9%)	22.1
病型 バイオマーカー	アトピー型			アトピー型 (47.8%)	25.3	非アトピー型 (52.2%)	22.8		
	FeNO (ppb)	31.7 ± 2.5	30.6 ± 1.4						
	末梢血好酸球比率 (%)	4.5 ± 0.3	4.6 ± 0.2						
	末梢血好酸球数/μl	287.9 ± 20.7	284.5 ± 11.6						
	血清ペリオスチン (pg/ml)	90.8 ± 3.5	102.5 ± 2.0						0.0036
	血清TGF-β (pg/ml)	39.3 ± 0.9	38.8 ± 0.5						
	総IgE (IU/ml)	413.4 ± 83.0	502.2 ± 46.6						
	HD特異的IgE (Class)	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1						
	ヤケヒョウヒダニ 特異的IgE (Class)	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.1						
	スギ 特異的IgE (Class)	1.8 ± 0.1	1.9 ± 0.1						

ALX, Fres, R5-R20は3分値の高値 (H)、中間値 (M)、低値 (L)で示す。

2-2. 臨床背景と増悪との関連についての多変量解析

まず、単変量解析で有意差を認めた項目について、増悪への寄与を多変量解析で検討した。併存症としてアレルギー性鼻炎合併、治療内容として吸入ステロイド量、コントロール状態として経口ステロイド屯用 2 回/年以上、炎症指標としては血清ペリオスチンが有意に寄与していた (表 4A)。さらに、これらの指標のみで多変量解析を行ったところ、全て有意な寄与を認めた (表 4B)。

非専門医での診療も想定し、バイオマーカーと呼吸機能を除いた指標のみでの解析でも (表 4C)、アレルギー性鼻炎合併、吸入ステロイド量、経口ステロイド屯用 2 回/年以上、は有意に増悪に寄与した。これらの因子を用いて、鼻炎ありで 3 点、経口ステロイド屯用 2 回/年以上で 10 点、吸入ステロイド用量/100、の 3 項目を加算した増悪リスクの予測式を作成したところ (表 4D)、5 点未満では増悪率 5.0%であったが、15 点以上では 65.3%と高率に増悪していた。

3-1. 臨床背景と入院または救急外来受診との関連

増悪についての解析と同様に、入院または救急外来受診群と、いずれも認めない群の間で臨床背景を比較し (表 2)、続いて有意差を認めた項目についてロジスティック回帰分析で単変量解析を行った (表 3)。

1) 患者背景

入院・救急外来受診群では、増悪と同様に、有意に発症年齢が若年で (26.4 vs 41.0 才)、罹患年数が長く (28.4 vs 18.1 年)、単変量解析でも、有意な寄与を認めた (表 3)。発症経過にも群間有意差を認め、小児発症持越群で入院・救急外来受診率が 13.7%と高値であった。年齢、性別、BMI、喫煙歴、家族歴、ペット飼育状況に有意差は認めなかった。

2) 併存症

入院・救急外来受診群では有意に NSAID 過敏症合併率が高かったが (9.8 vs 3.5%)、単変量解析では有意な寄与に至らなかった。その他のアトピー性皮膚炎、胃食道逆流症、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、COPD、NSAIDs 過敏症、精神疾患の併存率には有意差を認めなかった。

3) 治療内容

入院・救急外来受診群では、増悪と同様に、治療ステップ (3.6 vs 2.9)、吸入ステロイド量 (フルチカゾン相当 757.9 vs 507.7 $\mu\text{g}/\text{日}$) が有意に高値であり、抗 IgE 抗体使用群 (29.4 vs 3.1%)、経口ステロイド薬連用群 (21.9 vs 2.7%) では有意に増悪率が高く、単変量解析でも、吸入ステロイド量以外の指標で有意な寄与を認めた。

4) ぜん息コントロール状態

入院・救急外来受診群では、増悪と同様に、ACT スコア (16.7 vs 21.9 点) が有意に低く、登録基準日前 1 年間に、予定外受診 2 回/年以上 (25.0 vs 2.5%)、救急外来受診 1 回/年以上 (24.0 vs 2.9%)、経口ステロイド屯用 2 回/年以上 (9.8 vs 2.8%)、入院 1 回/年以上 (6.7 vs 3.9%) を認めた場合、増悪率が有意に高値であり、単変量解析でも、入院 1 回/年以上以外は有意な寄与を認めた。また、治療下での重症度にも有意差を認め、重症持続型の入院・救急外来受診率は 7.5%であった。

5) 呼吸機能検査 (スパイロメトリー)、

入院・救急外来受診群では、増悪と同様に、%FEV₁ (FEV₁/予測 FEV₁) が有意に低値であり (73.3 vs 89.7%)、単変量解析でも有意な寄与を認めた。1 秒率 (FEV₁/FVC) は低値傾向であった。

6) 気道炎症指標

入院・救急外来受診群では、増悪と同様に、血清ペリオスチン値は低値傾向であったが (96.3 vs

109.0 pg/ml)、有意差には至らなかった。血清 TGF- β 濃度は高値傾向であった (44.6 vs 40.0 pg/ml)。病型、FeNO、末梢血好酸球、アトピー素因には有意差を認めなかった。

表 2. 入院または救急外来受診と関連する因子の検討

	臨床背景因子	入院/救急あり (n=19)	入院/救急なし (n=456)	入院/ 救急率 (%)		入院/ 救急率 (%)		入院/ 救急率 (%)	p値
患者背景	年齢	54.7 $\pm$ 3.4	59.3 $\pm$ 0.7						
	性別			女性 (61.3%)	3.4	男性 (38.7%)	4.9		
	BMI	24.8 $\pm$ 1.0	23.5 $\pm$ 0.2						
	喫煙歴			Current (5.3%)	0.0	Ex (35.6%)	4.7	Never (59.2%)	3.9
	喫煙指数	243.1 $\pm$ 88.9	197.8 $\pm$ 18.1						
	発症経過			小児発症再燃 (11.8%)	1.8	小児発症持越 (10.7%)	13.7	成人発症 (77.5%)	3.0
	発症年齢	26.4 $\pm$ 4.4	41.0 $\pm$ 0.9						0.0008
	罹患年数	28.4 $\pm$ 3.5	18.1 $\pm$ 0.7						0.0013
併存症	喘息家族歴 (両親)			あり (22.3%)	5.7	なし (77.7%)	3.5		0.0038
	イヌ飼育			あり (18.3%)	5.8	なし (81.7%)	3.6		
	ネコ飼育			あり (12.0%)	1.8	なし (88.0%)	4.3		
	アトピー性皮膚炎			あり (10.8%)	2.9	なし (89.2%)	5.2		
	GERD			あり (38.5%)	4.4	なし (61.5%)	3.8		
	鼻炎			あり (66.1%)	4.5	なし (33.9%)	3.1		
	副鼻腔炎			あり (32.4%)	3.9	なし (67.6%)	4.1		
	COPD			あり (7.6%)	5.6	なし (92.4%)	3.9		
治療	NSAIDa過敏症			あり (8.6%)	9.8	なし (91.4%)	3.5		0.0491
	精神疾患			あり (7.0%)	6.1	なし (93.0%)	3.9		
	治療ステップ	3.6 $\pm$ 0.2	2.9 $\pm$ 0.0						0.0001
	吸入ステロイド量 (FP相当)	757.9 $\pm$ 64.2	507.7 $\pm$ 13.1						0.0002
コントロール 状態	抗IgE抗体使用			あり (3.6%)	29.4	なし (96.4%)	3.1		0.0003
	経口ステロイド連用			あり (6.7%)	21.9	なし (93.3%)	2.7		0.0004
	ACTスコア	16.7 $\pm$ 0.9	21.9 $\pm$ 0.2						0.0005
	予定外来受診2回/年以上			あり (6.7%)	25.0	なし (93.3%)	2.5		<.0001
	救急外来受診 1回/年以上			あり (5.3%)	24.0	なし (94.7%)	2.9		<.0001
	経口ステロイド連用 2回/年以上			あり (17.3%)	9.8	なし (82.7%)	2.8		0.0035
呼吸機能	入院1回/年以上			あり (3.2%)	6.7	なし (96.8%)	3.9		
	治療下重症度			軽症間欠型 (4.4%)	0.0	軽症持続型 (18.7%)	0.0		
				中等症持続型 (32.0%)	2.0	重症持続型 (44.8%)	7.5		0.0045
	%FEV1	73.3 $\pm$ 5.1	89.7 $\pm$ 1.0						0.0019
	FEV1/FVC	62.4 $\pm$ 4.4	69.8 $\pm$ 0.9						0.0987
病型 バイオマーカー	ALX (平均)			H (33.1%)	4.5	M (32.8%)	5.1	L (34.1%)	2.5
	Fres (平均)			H (33.9%)	6.2	M (32.4%)	3.3	L (33.7%)	2.5
	R5-R20 (平均)			H (33.0%)	5.7	M (30.3%)	2.8	L (36.6%)	3.5
	アトピー型			アトピー型 (45.5%)	4.6	非アトピー型 (54.5%)	3.5		
	FeNO (ppb)	25.3 $\pm$ 7.9	32.5 $\pm$ 1.6						
	末梢血好酸球比率 (%)	3.3 $\pm$ 0.8	4.7 $\pm$ 0.2						0.086
	末梢血好酸球数/ μ l	244.6 $\pm$ 61.5	296.1 $\pm$ 12.6						
	血清ペリオスチン (pg/ml)	96.3 $\pm$ 9.3	109.0 $\pm$ 1.9						0.1799
	血清TGF- β (pg/ml)	44.6 $\pm$ 2.4	40.0 $\pm$ 0.5						0.0618
	総IgE (IU/ml)	310.3 $\pm$ 217.3	471.0 $\pm$ 44.4						
	HD特異的IgE (Class)	1.3 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.1						
	ヤケヒョウヒダニ 特異的IgE (Class)	1.3 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.1						
	スギ 特異的IgE (Class)	1.7 $\pm$ 0.3	1.8 $\pm$ 0.1						

ALX, Fres, R5-R20は3分値の高値 (H)、中間値 (M)、低値 (L)で示す。

3-2. 臨床背景と入院または救急外来受診との関連についての多変量解析

まず、単変量解析で有意差を認めた項目について、増悪への寄与を多変量解析で検討したが、イベント数が少ないためか、いずれも有意な寄与には至らなかった（表 5A）。これらの指標の中で、 $p<0.1$ の項目のみで再度多変量解析を行ったところ（表 5B）、NSAIDs 過敏症、抗 IgE 抗体使用、経口ステロイド薬連用、%FEV₁、末梢血好酸球比率の、全ての項目で有意な寄与を認めた。これらの指標で、 p 値が低い経口ステロイド薬連用と%FEV₁を抽出し、経口ステロイド薬連用の有無、%FEV₁<80%の有無で層別化したところ、双方なしでは入院・救急外来受診率 2.4%に対し、双方ありでは 35.7%であった（表 5D）。

表 3. 臨床背景因子についての単変量解析

	臨床背景因子		増悪			入院または救急外来受診		
			OR	95%CI	p 値	OR	95%CI	p 値
患者背景	性別	女性	1.59	1.08 - 2.37	0.019			
	経過	小児発症 持越型				5.46	1.95 - 14.32	0.002
	発症年齢		0.99	0.98 - 1.00	0.0038	0.96	0.94 - 0.99	0.0016
	罹患年数		1.02	1.01 - 1.03	0.0017	1.04	1.01 - 1.06	0.008
併存症	アレルギー性鼻炎	あり	1.65	1.09 - 2.53	0.0168			
	NSAIDs過敏症	あり				3.02	0.83 - 8.83	0.0882
治療	治療ステップ		3.29	2.48 - 4.46	<.0001	4.11	1.95 - 10.20	<.0001
	吸入ステロイド量		1.00	1.00 - 1.00	<.0001			
	抗IgE抗体使用	あり	5.08	2.06 - 13.21	0.0005	13.21	3.80 - 41.34	0.0002
	経口ステロイド連用	あり	3.28	1.66 - 6.44	0.0008	10.06	3.49 - 27.36	<.0001
コントロール 状態	ACTスコア		0.89	0.85 - 0.93	<.0001	0.80	0.73 - 0.87	<.0001
	予定外受診 2回/年以上	あり	6.74	3.64 - 12.87	<.0001	13.09	4.69 - 35.49	<.0001
	救急外来受診 1回/年以上	あり	3.48	1.78 - 6.81	0.0003	10.62	3.43 - 30.19	0.0002
	経口ステロイド屯用 2回/年以上	あり	6.66	4.21 - 10.62	<.0001	3.75	1.41 - 9.59	0.0093
	入院1回/年以上	あり	5.17	2.30 - 12.14	<.0001			
	治療下重症度	重症持続型				7.01	2.30 - 30.44	0.0003
呼吸機能	%FEV ₁		0.99	0.98 - 1.00	0.0036	0.97	0.95 - 0.99	0.0022
	FEV ₁ /FVC					0.97	0.95 - 1.00	0.06
バイオマーカー	末梢血好酸球比率 (%)					0.86	0.71 - 1.00	0.0588
	血清ペリオスチン (pg/ml)		0.99	0.99 - 1.00	0.0028	0.99	0.98 - 1.00	0.16
	血清TGF- β (pg/ml)					1.04	1.00 - 1.08	0.072

表 4. 増悪に関連する臨床背景の多変量解析

(A)			増悪		
			OR	95%CI	p
	性別	女性	1.57	0.99 - 2.55	0.0569
	罹患年数		1.01	1.00 - 1.02	0.1634
	アレルギー性鼻炎	あり	2.03	1.26 - 3.34	0.0031
	吸入ステロイド量		1.00	1.00 - 1.00	<.0001
	抗IgE抗体使用	あり	1.67	0.57 - 5.06	0.3498
	経口ステロイド連用	あり	1.01	0.40 - 2.48	0.9906
	ACTスコア		0.97	0.92 - 1.03	0.2756
	経口ステロイド屯用 2回/年以上	あり	3.88	2.28 - 6.60	<.0001
	%FEV1		0.99	0.98 - 1.00	0.0157
	血清ペリオスチン (pg/ml)		0.99	0.99 - 1.00	0.0027

(B)			OCS		
			OR	95%CI	p
	アレルギー性鼻炎	あり	1.97	1.24 - 3.21	0.0039
	吸入ステロイド量		1.00	1.00 - 1.00	<.0001
	経口ステロイド屯用 2回/年以上	あり	4.61	2.79 - 7.67	<.0001
	%FEV1		0.99	0.98 - 1.00	0.0076
	血清ペリオスチン (pg/ml)		0.99	0.99 - 1.00	0.0029

(C)			OCS		
			OR	95%CI	p
	アレルギー性鼻炎	あり	1.74	1.11 - 2.79	0.0158
	吸入ステロイド量		1.00	1.00 - 1.00	<.0001
	経口ステロイド屯用 2回/年以上	あり	4.75	2.91 - 7.81	<.0001

(D)		n	増悪数	増悪率 (%)
	<5点	101	5	5.0
	5点以上10点未満	329	47	14.3
	10点以上15点未満	102	35	34.3
	15点 ≤	98	64	65.3

増悪予測スコア= (ICS量/100) + (鼻炎あり: 3点) + (OCS 2回以上/年: 10点)

表 5. 入院または救急外来受診と関連に関連する臨床背景の多変量解析

(A)			入院/救急外来		
			OR	95%CI	p値
	罹患年数		1.02	0.98 - 1.05	0.3753
	NSAIDs過敏症	あり	3.53	0.81 - 13.57	0.09
	抗IgE抗体使用	あり	4.00	0.92 - 15.92	0.0644
	経口ステロイド連用	あり	3.22	0.90 - 10.79	0.0717
	重症持続型	あり	2.70	0.71 - 13.01	0.1488
	経口ステロイド屯用 2回/年以上		1.35	0.42 - 4.07	0.602
	%FEV1		0.98	0.96 - 1.00	0.0928
	末梢血好酸球比率 (%)		0.86	0.71 - 1.01	0.0614
	血清TGF- β (pg/ml)		1.03	0.99 - 1.08	0.1795

(B)			入院/救急外来		
			OR	95%CI	p値
	NSAIDs過敏症	あり	4.62	1.09 - 16.96	0.0386
	抗IgE抗体使用	あり	5.56	1.29 - 20.57	0.023
	経口ステロイド連用	あり	5.33	1.52 - 16.76	0.0104
	%FEV1		0.98	0.96 - 1.00	0.0223
	末梢血好酸球比率 (%)		0.85	0.70 - 1.00	0.0494

(C)			入院/救急外来		
			OR	95%CI	p値
	経口ステロイド連用	あり	8.48	2.79 - 24.0	0.0004
	%FEV1		0.98	0.96 - 1.0	0.011

(D)		総数	入院数	入院率
	両方無し	297	7	2.4
	%FEV1<80%のみ	146	5	3.4
	経口ステロイド連用のみ	18	2	11.1
	両方あり	14	5	35.7

5 考察

まず本研究では、専門施設受診中のぜん息患者の1年間での増悪率は24%、入院または救急外来受診率は4%であることが明らかとなり、わが国での専門施設での実態が明らかになった。

増悪群の患者背景としては、女性、若年発症、長期罹患、アレルギー性鼻炎合併が特徴として抽出された。また、増悪群では、1) 治療強度が高かった。具体的には、治療ステップが高く、吸入ステロイド使用量が多く、抗IgE抗体使用、経口ステロイド薬連用が有意に多かった。また、2) 現在のぜん息コントロールが不良であり、ACTスコアや%FEV₁が低値であった。さらに、3) 過去1年間の増悪歴が多く、予定外受診、救急外来受診、経口ステロイド屯用、入院が多かった。バイオマーカーとしては、血清ペリオスチン濃度は増悪群で有意に低値であった。

また、入院・救急外来受診群では、増悪と同様に、若年発症、長期罹患が特徴であり、小児発症持越群が多かった。また、入院・救急外来受診群では、増悪と同様に、1) 治療強度が高く、2) 現在のぜん息コントロールが不良で、3) 過去1年間の増悪歴が多かった。バイオマーカーとしては、入院・救急外来受診群では、血清ペリオスチン濃度は低値傾向、血清TGF- β 濃度は高値傾向であった。

わが国の喘息予防・管理ガイドラインにおいても、増悪の危険因子として、現在のコントロール不良、過去の増悪歴、鼻炎、肥満、精神的問題、胃食道逆流などの併存症、アドヒアランスや吸入手技不良などが記載されているが、その相対的重要性については明記されていない。本研究から、高い治療強度の必要性、現在のコントロール不良、過去増悪歴が、いずれも増悪に高い寄与をしていることが多変量解析で示された。また、併存症の中ではアレルギー性鼻炎の寄与が大きいことも示された。これらの各因子を変数にいれ、多変量解析で重み付けした増悪予測式と入院・救急外来予測パネルの作成を試みたところ、良好に予測しうることが示唆された。

患者指導で重要な点は、これらの中で介入可能な因子は何かという点にあるが、本研究からは、1) アレルギー性鼻炎併存を診断し、治療介入すること、2) 現在のぜん息コントロールを高めることと考えられる。過去の増悪歴は変えることのできない指標ではあるが、現在の増悪を減らすことが、次年の増悪を減少させる可能性がある。介入による増悪の減少効果は今回の研究からは明らかにすることができないため、将来の検討課題となる。

また、単一のバイオマーカーの増悪予測能には限界があることが示唆された。これは、種々の喘息表現型が混在していること、治療により修飾をうけることが関与している可能性がある。一方、血清ペリオスチン低値が増悪群の特徴として抽出された。ペリオスチン高値喘息は、好酸球増多、FeNO高値、アスピリン過敏症、鼻副鼻腔炎合併、成人発症、リモデリング亢進等の特徴を有することが報告されている。今回の検討では、増悪群で若年発症が多いことが示されており、ペリオスチン低値と関連している可能性がある。また、ICS使用量とペリオスチン値は弱い逆相関を認めており ($r = -0.08$, $p = 0.0327$)、高用量ICSによるペリオスチン産生抑制が関与している可能性もある。次年度に予定しているフェノタイプ別に分類した増悪関連因子の検討によって、その位置付けをさらに明らかにする必要がある。

6 次年度に向けた課題

以下に次年度の研究計画を記載する。

1. 組み入れ3年後までの増悪や入院または救急外来受診に関連する背景因子の同定

本年度の、登録基準日 1 年後までの調査に加えて、3 年後までの増悪状況についても情報を追加収集する。本年度の解析と同様に、増悪、入院または救急外来受診の有無で 2 群に分類し、有意差を認める項目を抽出し、有意差を認める項目を変数とした多変量解析を行い、増悪に寄与する因子を順位付けして示し、最終結果とする。このことで、GINA を含めた国際的ガイドラインや、わが国における喘息予防・管理ガイドラインに記載されている増悪危険因子の、相対的重要性が明らかになる。

また、今回作成した予測式が実際に有用であるか、登録基準日 1 年後の情報を代入し、その後の増悪状況との関連を検討し、検証する。

2. 増悪症例の表現型によるタイプ分け

増悪症例について、ベースラインの患者背景因子でクラスター解析を行い、表現型分類を行う。そして、今回と同様の手法で、表現型別に増悪関連因子を同定する。この検討により、表現型別の増悪関連因子やバイオマーカーが明らかになる可能性がある。

3. 1 秒量の経年低下に関与する因子の検討

増悪とともに、呼吸機能の経年低下が早いことも、将来の喘息コントロールの悪化につながる可能性がある。登録基準日を含めて 3 回以上呼吸機能検査が施行された症例の経年的な検査値を収集し、1 秒量の経年低下値を算出する。経年低下と関連する背景因子を抽出し、同様に多変量解析を行い、リモデリング危険因子を抽出する。

4. 新規増悪予測バイオマーカーの同定

最近の網羅的血清解析によると、血清 CCL18 (PARC) や Tenascin C は難治性喘息において、軽症喘息や健康人よりも有意に高値であることが報告されており (Alam R. J Allergy Clin Immunol. 2017 Feb 3)、前者は炎症細胞集積に、後者は気道リモデリングに関与する事が想定されている。同報告では症例数が 100 例程度と限定的であったため、本コホートにおける保存血清にて血清濃度を測定し、増悪との関連を検討する。

7 期待される成果及び活用の方向性

例えば、増悪関連因子としてアレルギー性鼻炎が抽出された場合は、「くしゃみ、鼻汁、鼻づまりはありませんか。もしあれば、鼻炎治療も喘息コントロールに重要な可能性があるので、担当医と相談してみましょう。」などと具体的な指導内容を含めた冊子を作成し、環境保全機構のソフト 3 事業に有益な資材として使用できるように整備して、全体のまとめとする。

また、重症例の患者背景に多様性があることを念頭に、患者背景のタイプ別に対応指針を確立できる可能性もある。これらを、「ぜん息の悪化をふせぐために (例)」などの冊子にまとめることで具体的な指導資材を作成する。

【学会発表・論文】

長瀬洋之, 釣木澤尚実, 岩永賢司, 田中明彦, 谷田貝洋平, 斎藤純平, 鈴川真穂, 東元一晃, 井上博雅, 棟方 充, 檜澤伸之, 東田有智, 秋山一男, 出原賢治, 中村裕之, 大田 健:
気管支喘息の Phenotype 成人喘息のクラスター解析の現状と展望—厚生労働科学研究の知見を含めて— 第 64 回日本アレルギー学会学術大会, 東京. 2015 年 5 月.